

氏名	大野 豊然貴		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 7848 号		
学位授与年月	平成 28 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Comparison of dose-volume histograms between proton beam and X-ray conformal radiotherapy for locally-advanced non-small cell lung cancer (局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線と X 線による原体照射法の正常肺線量体積ヒストグラムラムの比較)		
主査	筑波大学教授	博士 (医学)	佐藤 幸夫
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	磯辺 知範
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	森島 祐子
副査	筑波大学講師	理学博士	安岡 聖

論文の内容の要旨

(目的)

局所進行非小細胞肺癌に対しては、標準療法として化学療法と併用して X 線による放射線治療が行われている。放射線治療による腫瘍制御の確率は線量増加によって高まるが、その一方で正常臓器への有害事象の発生も増加する。Phase I~II の線量増加に関する臨床試験が複数行われ 70Gy 以上の線量で生存期間の延長の可能性が示されてきたが、第 III 相臨床試験では、74Gy 照射群は 60Gy 照射群に比較して生存率が劣り放射線の心肺毒性が原因と考えられた。本研究では、従来の X 線治療に比し、陽子線治療の有用性を検証するために、両者の線量体積ヒストグラムラム (dose volume histogram: DVH) を作成し、正常肺の線量、体積を定量的に評価し、どのような場合に陽子線治療の方が有用なのかを検討した。

(対象と方法)

陽子線治療を受けた非小細胞肺癌の患者 35 例を対象として解析した。臨床病期は、IIB 期が 3 例、IIIA 期が 12 例、IIIB 期が 20 例、N 因子は、N0 が 5 例、N1 が 14 例、N2 が 7 例、N3 が 9 例であった。実際に陽子線治療の治療計画を再現し、X 線治療計画装置と陽子線治療計画装置に転送し相同の CT と標的・臓器の形状・体積を用いて線量計算を行った。CT 変換テーブルは陽子線治療計画装

置では実測を使用した X 線治療計画装置では使用した CT 変換テーブルによる誤差は 4%以下、線量計算アルゴリズムの精度は 95%~99%であった。陽子線治療、X 線治療ともに、転移陽性リンパ節には 66Gy、原発巣には 74Gy を投与することとし、治療計画において肺線量および体積が最小となるように門数、ビーム角および線量比率等を設定した。それぞれの治療計画において DVH を作成し、XGy 以上の線量が照射される肺体積の割合である V_x 、平均肺線量 (mean lung dose: MLD) を算出した。また、放射線肺臓炎の危険性が高まるとされる値として用いられる $V_5 \geq 42\%$ 、 $V_{20} \geq 25\%$ および $MLD \geq 20$ Gy を基準として治療の安全性を評価した。

(結果)

陽子線治療および X 線治療の MLD は、N0-1, N2, N3 症例でそれぞれ 7.80Gy / 12.25Gy ($p=0.01$), 10.41Gy / 14.17Gy ($p < 0.001$), 12.2Gy / 18Gy ($p < 0.001$)であった。臨床病期別には、stage II, stage IIIA, stage IIIB でそれぞれ 9.05Gy / 11.61Gy ($p < 0.001$), 10.5Gy / 13.87Gy ($p < 0.001$), 10.86Gy / 16.45Gy ($p < 0.001$)であった。照射される肺体積の指標である V_x の値は、 V_5 から V_{50} のすべての指標で、陽子線治療が X 線治療に比べ低値であった。また、N 因子や CTV が大きいほど、特に低線量の領域においてその差は大きくなった。放射線肺臓炎の危険性が高いと予想される症例の割合は、X 線治療で 45.7%に対して、陽子線治療では 17.1%であった。リンパ節転移の状態が進行するほど、陽子線治療、X 線治療ともに照射される肺体積が増加したが、N3 症例では陽子線治療と X 線治療の差が大きかった。

(考察)

局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療は X 線治療に比べて正常肺線量を低下させることが可能で、特に N 因子や臨床病期が進むほど有効であった。本研究で解析した 35 例の生存期間中央値は 39.0 ヶ月で Grade3 以上の放射線肺臓炎を生じたのは 3 例であった。これまで報告された従来の X 線による同等の線量増加試験と比較すると、 V_{20} 値は低く抑えられ肺臓炎の発生頻度は少なく生存期間中央値は長かった。X 線治療では正常臓器の毒性のため腫瘍に十分な線量が投与できない症例であっても、陽子線治療では安全に治療することができる可能性がある。特に広範にリンパ節転移のある症例でその有用性が高いと考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

大野氏の研究により、進行非小細胞肺癌の治療において以下の知見が得られた。

局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療は X 線治療に比べて正常肺線量を低下させることが可能であるため、特に広範にリンパ節転移のある照射野が広い症例に有効である。実際に陽子線治療と化学療法が同時に施行された 35 例の放射線肺臓炎発症は 3 例のみで、従来の X 線による報告に比し低く、生存期間も長かった。

今後リンパ節転移のある局所進行非小細胞肺癌の治療に役立つことが期待される。

平成 28 年 2 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。